

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro


**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  <b>A61K 9/32, 9/36</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/27917</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>10. Juni 1999 (10.06.99)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/07645</b>  (22) Internationales Anmeldedatum: <b>26. November 1998 (26.11.98)</b>  (30) Prioritätsdaten: <b>197 52 842.2 28. November 1997 (28.11.97) DE</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b>  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz (DE). NEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thumb-Strasse 46, D-78464 Konstanz (DE).</b>  (74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b>			
<p><b>(54) Title:</b> MEDICAMENT PREPARATION IN THE FORM OF A TABLET OR PELLET FOR ACID-LABILE ACTIVE SUBSTANCES</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> ARZNEIMITTELZUBEREITUNG IN TABLETTEN- ODER PELLETFORM FÜR SÄURELABILE WIRKSTOFFE</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention relates to a peroral medicament preparation in the form of a pellet or a tablet for acid-labile pyridine-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles comprising an alkaline pellet or tablet core and a coating made of one or more film formers which can be utilized for gastric juice resistant coatings, whereby the coating which is in direct contact with the pellet or tablet core is comprised of a neutralized film former. The novel preparation is characterized in that it can be simply produced and exhibits a high stability.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Es wird eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole umfassend einen alkalischen Pellet- oder Tablettenkern und einen Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n) angegeben, wobei der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht. Die neue Zubereitung zeichnet sich durch eine vereinfachte Herstellbarkeit sowie durch eine hohe Stabilität aus.</p>			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Ostereich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

**Arzneimittelzubereitung in Tabletten- oder Pelletform für säurelabile Wirkstoffe****Gegenstand der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole sowie Verfahren zur Herstellung dieser peroralen Arzneimittelzubereitungen.

**Stand der Technik**

Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungprodukte entstehen, ist es für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe zum einen in alkalischer Umgebung zu halten und zum anderen vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Es ist allgemein bekannt, Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen hat es sich als besonders zweckmäßig erwiesen, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natrium- oder Magnesiumsalze, und/oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten.

Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördert. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen.

In der EP-A-0244380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Was-

ser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0519365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0342522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Aus der JP-A-59020219 ist eine magensaftresistente Zubereitung für säurelabile Wirkstoffe bekannt, die unter dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht aus einem filmbildenden Material, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mit einem Gehalt an höheren Fettsäuren vorsieht.

In der DE-A-3233764 wird für magensaftresistente Zubereitungen eine Zwischenschicht vorgeschlagen, die aus einem wasserlöslichen Celluloseether und einer wasserlöslichen ein- oder mehrbasigen organischen Säure, wie beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure und dergleichen, gebildet wird.

Im US-Patent 4,017,647 wird die Herstellung magensaftresistenter Überzüge nach folgendem Verfahren beschrieben: Die feste Arzneiform wird zunächst mit einer wäßrigen Lösung einer filmbildenden Polymersubstanz mit Carboxylgruppen, die durch Salzbildung neutralisiert sind, überzogen. Die fertig überzogene feste Arzneiform wird dann in Kontakt mit einer starken anorganischen Säure gebracht, woraufhin in der äußeren Schicht des Überzugs freie Carboxylgruppen gebildet werden, die für die gewünschte Magensaftresistenz sorgen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole zur Verfügung zu stellen, die sich durch eine hohe Resistenz gegen durch Feuchtigkeit und sonstige Einflüsse verursachte Zersetzung und Verfärbung des Wirkstoffs auszeichnet. Eine weitere Aufgabe ist darin zu sehen, mit möglichst wenig Hilfsstoffen auszukommen bei gleichzeitiger Verkürzung der Prozeßzeiten.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgaben gelöst werden durch alleinige Verwendung eines für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildners in teils neutralisierter Form.

#### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist daher eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), wobei die Arzneimittelzubereitung dadurch gekennzeichnet ist, daß der in direktem Kontakt mit dem Kern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand sind erfindungsgemäß perorale Arzneimittelzubereitungen, die als säurelabiles Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol (Omeprazol, Pantoprazol und/oder deren Salze enthalten.

Die erfindungsgemäß peroralen Arzneimittelzubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine überraschend hohe Stabilität aus. Von besonderem Vorteil ist, daß für die Herstellung des magensaftresistenten Überzugs mit einem einzigen Überzugsmaterial gearbeitet werden kann. Da das magensaftresistente Filmmaterial sowohl in der neutralisierten als auch in der ursprünglichen Form aus wässriger Lösung bzw. wässriger Dispersion aufgebracht werden kann, erübrigt sich der Einsatz organischer Lösungsmittel.

Für eine alkalische Reaktion des Pellet- oder Tablettenkerns wird diesem - sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird - eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhafte hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt. Als alkalische Wirkstoffsalze seien beispielhaft Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze genannt. Besonders erwähnenswert sind das Pantoprazol-Natriumsalz und das Omeprazol-Magnesiumsalz.

Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettenkernherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tabletten-Sprengmittel zum Einsatz. Als Bindemittel kommt insbesondere Polyvinylpyrrolidon in verschiedenen Polymerisationsgraden in Frage. Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise höhere Fettsäuren und deren Alkali- und Erdalkalisalze, wie z.B. Calciumstearat genannt. Als Tabletten-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferenten Mittel infrage. Als bevorzugtes Tabletten-Sprengmittel seien (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulosen und Natrium-Stärkeglykolat genannt.

Bezüglich bevorzugter Füllstoffe, Bindermittel und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wird auf die Ausführungen im europäischen Patent 589981 verwiesen.

Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettenkern aufzubringenden magensaftresistenten Überzugsmaterialien seien als verwendbare Filmpolymeren beispielsweise Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L) oder Cellulose-Derivate wie Carboxymethylethylcellulose (CMEC, Duodcel), Celluloseacetaphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) oder Polyvinylacetatphthalat genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z.B. Pigmente) beigefügt werden können.

Welche magensaftresistenten Überzugsmittel prinzipiell verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Beispielsweise sei auf die Ausführungen in den europäischen Patenten 244380 und 589981 verwiesen. Vorteilhafterweise werden wässrige Lösungen (für den neutralisierten Anteil) bzw. Dispersionen geeigneter magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz geeigneter Weichmacher (z.B. Triethylcitrat) und/oder weiterer Zusatz- und Hilfsstoffe wie Glycerolester verwendet. Vorzugsweise wird als Glycerolester Glycerolmonostearat zugesetzt, das die Wasserdampfdurchlässigkeit der wässrig aufgetragenen Schicht reduziert, ohne die Auflösungsgeschwindigkeit im Dünndarm zu beeinträchtigen.

Das Auftragen des Überzugsmaterials erfolgt auf übliche Weise mit den für diese Zwecke geläufigen Apparaturen. Das mit dem Tabletten- bzw. Pelletkern direkt in Kontakt stehende magensaftresistente Filmmaterial wird erfindungsgemäß in neutralisierter Form aufgebracht. Hierfür wird die benötigte Menge Filmbildner, die vorzugsweise als wässrige Dispersion vorliegt, mit einer Base behandelt die in der Lage ist, die freien Carboxylgruppen des Filmbildners zu neutralisieren. Als geeignete Basen seien genannt Alkalicarbonate, wie z.B. Kaliumcarbonat, oder Alkalihydroxide, wie z.B. Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid oder Amine, wie beispielsweise Triethanolamin.

Die wäßrige Lösung des magensaftresistenten polymeren Filmbildners mit den neutralisierten Carboxylgruppen (die auch durch Auflösung der entsprechenden, in fester Form vorliegenden Salze hergestellt werden kann) zeigt üblicherweise einen pH-Wert von 4 bis 8, jedoch sind auch höhere pH-Werte, die auf einen Überschuß an Base zurückzuführen sind, nicht von Nachteil, da der Tabletten- bzw. Pelletkern ohnehin basisch reagiert.

Diese Lösung wird nun in üblicher Weise in einem dafür geeigneten Gerät auf die Pellet- bzw. Tablettenkerne aufgesprührt, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Anschließend wird eine Dispersion des magensaftresistenten polymeren Filmbildners in üblicher Weise aufgesprührt, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Hierzu wird vorteilhafterweise der gleiche Filmbildner verwendet, wie er in neutralisierter Form eingesetzt wurde. Es kann aber auch jedes beliebige andere magensaftresistente Überzugsmaterial verarbeitet werden.

In einer Ausgestaltung der Erfindung erfolgt der Übergang von neutralisiertem zu unbehandeltem magensaftresistenten Filmmaterial kontinuierlich. Hierzu wird das im Behälter der Dragiervorrichtung vorgelegte, mittels Pumpe in den Drapierkessel beförderte und dort versprühte filmbildende Material in seiner Zusammensetzung kontinuierlich von "neutralisiert" nach "nicht neutralisiert" geändert. Dies kann durch kontinuierliche Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial zu dem im Behälter vorliegenden neutralisierten Filmmaterial geschehen. Hierzu wartet man zunächst mit der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial so lange, bis die Pellet- bzw. Tablettenkerne sicher mit einer durchgehenden Schicht an neutralisiertem Filmmaterial überzogen sind. Andererseits ist am Ende der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial sicherzustellen, daß kein oder nur noch eine geringe Menge an neutralisiertem Filmmaterial im Behälter vorliegt. Technisch wird die optimale Zuführung des jeweils gewünschten Filmmaterials am besten so gelöst, daß die beiden Filmmaterialien in zwei getrennten, über ein T-Stück mit der Pumpe verbundenen Behältern vorgelegt werden, und daß anfangs ausschließlich neutralisiertes und am Ende ausschließlich nicht neutralisiertes Filmmaterial aufgesprührt wird.

Beispiele

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

**Beispiel 1****Tabletten:**I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

a) Pantoprazol-Na x 1,5 H <sub>2</sub> O	45,1 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg
	_____
	155,0 mg

a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare wässrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg
	_____
	10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 165,91 mg

j) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
	_____
	15,00 mg

Gesamtgewicht  
pro magensaftresistenter Filmtablette 180,91 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

### **Beispiel 2**

#### **Tabletten:**

##### I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:

a)	Lansoprazol	30,0 mg
b)	Natriumcarbonat	7,5 mg
c)	Mannitol	32,0 mg
d)	Polyvidon, unlöslich	37,5 mg
e)	Polyvidon K90	3,0 mg
f)	Calciumstearat	2,4 mg
		112,4 mg

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

##### II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g)	Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h)	Triethylcitrat	0,29 mg
i)	Natriumcarbonat	0,78 mg
		10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 123,31 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

##### III. Magensaftresistenter Überzug:

k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l)	Triethylcitrat	1,36 mg
		15,00 mg

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter  
Filmtablette 138,31 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

### **Beispiel 3**

#### **Tabletten:**

##### I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

a)	Omeprazol-Na	42,6 mg
b)	Natriumcarbonat	10,0 mg
c)	Mannitol	42,7 mg
d)	Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e)	Polyvidon K90	4,0 mg
f)	Calciumstearat	3,2 mg
<hr/>		
		152,5 mg

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

##### II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g)	Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h)	Triethylcitrat	0,29 mg
i)	Natriumcarbonat	0,78 mg
<hr/>		
		10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 163,41 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

##### III. Magensaftresistenter Überzug:

k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l)	Triethylcitrat	1,36 mg
<hr/>		
		15,00 mg

Gesamtgewicht  
pro magensaftresistenter Filmtablette 178,41 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

#### **Beispiel 4**

##### **Tabletten:**

###### **I. Herstellung des unüberzogenen Kern's:**

Die Herstellung der Kerne erfolgt nach Beispiel 3 Punkt I.

###### **II. Lösung mit dem neutralisierten magensaftresistenten Filmmaterial:**

g) Eudragit® L 30 D	9,15 mg
h) Triethylcitrat	0,91 mg
i) Natriumhydroxid	0,73 mg
<hr/>	
	10,79 mg

###### **III. Dispersion mit dem magensaftresistenten Filmmaterial:**

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
<hr/>	
	15,00 mg

Die Bestandteile für die Lösung II werden in Wasser (20,5 mg) gelöst und in Behälter A gefüllt. Die Bestandteile für Dispersion III werden in Wasser (30 mg) dispergiert und in Behälter B gefüllt. Behälter A und B sind untereinander über ein T-Stück mit der Schlauchpumpe verbunden, die die Druckluft-Sprühdüse des Dragierkessels versorgt. Die Zuleitungen der Behälter A und B zum T-Stück sind jeweils mit einem Absperrhahn versehen.

Die Beschichtung der Tabletten im Dragierkessel mittels Besprühung wird so vorgenommen, daß zunächst nur Flüssigkeit aus Behälter A der Schlauchpumpe zugeführt wird. Dann wird in wachsendem Anteil Flüssigkeit auch aus Behälter B zugeführt. Für die letzten 40 % an Schichtdicke wird Flüssigkeit ausschließlich aus Behälter B zugeführt.

Die Beschichtung wird so lange durchgeführt, bis ein Gewichtszuwachs von ca. 25 mg/Tbl. erreicht ist.

**Beispiel 5****Pellets:****I. Starterpellets**

- |  |         |
|--|---------|
| a) Saccharose Pellets (0,7-0,85 mm)        | 950,0 g |
| b) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP) | 50,0 g  |

a) wird mit der wäßrigen Lösung von b) in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) besprüht.

**II. Aktivpellets**

- |  |         |
|--|---------|
| c) Lansoprazol                             | 403,0 g |
| d) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP) | 40,3 g  |

c) und d) werden nacheinander in 30% Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Pellets I. in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprüht.

**III. Mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial überzogene Pellets**

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

**IV. Magensaftresistent überzogene Pellets**

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z.B. 1) abgefüllt.

Patentansprüche

1. Perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), dadurch gekennzeichnet, daß der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.
2. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisate, Cellulose-Derivate und/oder Polyvinylacetatphthalate verwendet werden.
3. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Cellulose-Derivate Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetat trimellitat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat verwendet werden.
4. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der neutralisierte Filmbildner durch Umsetzung des Filmbildners mit einer oder mehreren Basen hergestellt wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkalihydroxiden, Ammoniumhydroxid und Aminen.
5. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol oder Rabeprazol, gewünschtenfalls in Form des Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalzes enthalten ist.
6. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als magensaftresistenter Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat verwendet wird.
7. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente, dünndarmlösliche Schicht zusätzlich einen Glycerolester enthält.
8. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Glycerolester Glycerolmonostearat verwendet wird.

## 12

9. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf die magensaftresistente Schicht eine weitere, wasserlösliche Schicht aufgebracht ist.
10. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere, wasserlösliche Schicht als Filmbildner Hydroxypropylmethylcellulose enthält.
11. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem direkt auf den Kern aufgebrachten neutralisierten Filmbildner und dem nicht neutralisierten äußereren Filmbildner bezüglich des Neutralisierungsgrades ein fließender Übergang besteht.
12. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in Form ihrer alkalischen Salze und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, dadurch gekennzeichnet, daß direkt auf den Pellet- oder Tablettenkern ein Überzug aus neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner und anschließend darauf ein Überzug aus nicht neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner aufgetragen wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner aus wäßriger Lösung bzw. Dispersion aufgetragen wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/07645

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/32 A61K9/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGSSON INGA SIV (SE); LOEVGREN KURT INGMAR (SE)) 19 January 1995 see claim 1 see page 7, line 31 – page 8, line 3 see page 9, line 7-12 see page 9, line 16-19	1-8
X	EP 0 244 380 A (HAESSLE AB) 4 November 1987 cited in the application see page 1, line 11 – page 2, line 22 see page 15, line 31 – page 16, line 10 see page 14, line 16 – page 15, line 14 see page 19; example 2	1-8  -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 1999

Date of mailing of the international search report

09/03/1999

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Intell. Application No.

PCT/EP 98/07645

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO) 3 August 1993 see claim 1 see column 2, line 13-37 see column 3, line 4-11 see column 3, line 13-21	1-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Interr	national Application No
PCT/EP 98/07645	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9501783	A 19-01-1995	AU 681686 B		04-09-1997
		AU 7198294 A		06-02-1995
		BR 9406941 A		10-09-1996
		CA 2166483 A,C		19-01-1995
		CN 1126946 A		17-07-1996
		CZ 9600070 A		12-06-1996
		EP 0706378 A		17-04-1996
		FI 960102 A		09-01-1996
		HR 940386 A		28-02-1997
		HU 75306 A		28-05-1997
		JP 8512316 T		24-12-1996
		MX 9405219 A		31-01-1995
		NO 960067 A		05-01-1996
		NZ 268694 A		26-05-1997
		PL 312441 A		29-04-1996
		SG 52365 A		28-09-1998
		SK 2196 A		09-04-1997
		US 5690960 A		25-11-1997
		ZA 9404934 A		20-02-1995
EP 0244380	A 04-11-1987	GB 2189699 A		04-11-1987
		AT 139692 T		15-07-1996
		AU 603568 B		22-11-1990
		AU 7192287 A		05-11-1987
		CA 1302891 A		09-06-1992
		CN 1025151 B		29-06-1994
		CS 8703073 A		13-06-1989
		DD 260222 B		09-07-1998
		DE 3751851 D		01-08-1996
		DE 3751851 T		31-10-1996
		DE 3783386 A		18-02-1993
		DK 215987 A		31-10-1987
		EG 18517 A		30-04-1993
		EP 0502556 A		09-09-1992
		EP 0565210 A		13-10-1993
		ES 2010648 T		16-07-1994
		ES 2089277 T		01-10-1996
		FI 871914 A,B,		31-10-1987
		GR 89300156 T		12-03-1990
		GR 3007448 T		30-07-1993
		GR 3020501 T		31-10-1996
		HK 55497 A		09-05-1997
		HK 104095 A		07-07-1995
		HR 920855 A		30-06-1995
		IE 61837 B		30-11-1994
		JP 1946242 C		10-07-1995
		JP 6067837 B		31-08-1994
		JP 62258316 A		10-11-1987
		KR 9504886 B		15-05-1995
		LT 2260 R		15-12-1993
		LV 5393 A		10-03-1994
		LV 5753 A		20-12-1996
		NO 174952 B		02-05-1994
		PT 84786 B		29-12-1989
		SI 8710680 A		31-12-1996
		SU 1709894 A		30-01-1992
		US 4853230 A		01-08-1989

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5232706	A 03-08-1993	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K9/32 A61K9/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGSSON INGA SIV (SE); LOEVGREN KURT INGMAR (SE)) 19. Januar 1995 siehe Anspruch 1 siehe Seite 7, Zeile 31 – Seite 8, Zeile 3 siehe Seite 9, Zeile 7-12 siehe Seite 9, Zeile 16-19	1-8
X	EP 0 244 380 A (HAESSLE AB) 4. November 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 11 – Seite 2, Zeile 22 siehe Seite 15, Zeile 31 – Seite 16, Zeile 10 siehe Seite 14, Zeile 16 – Seite 15, Zeile 14 siehe Seite 19; Beispiel 2	1-8
-/-		

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

1. März 1999

09/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Intern	ales Aktenzeichen
PCT/EP	98/07645

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO) 3. August 1993 siehe Anspruch 1 siehe Spalte 2, Zeile 13-37 siehe Spalte 3, Zeile 4-11 siehe Spalte 3, Zeile 13-21	1-8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Klasse des Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9501783	A 19-01-1995	AU	681686 B	04-09-1997
		AU	7198294 A	06-02-1995
		BR	9406941 A	10-09-1996
		CA	2166483 A, C	19-01-1995
		CN	1126946 A	17-07-1996
		CZ	9600070 A	12-06-1996
		EP	0706378 A	17-04-1996
		FI	960102 A	09-01-1996
		HR	940386 A	28-02-1997
		HU	75306 A	28-05-1997
		JP	8512316 T	24-12-1996
		MX	9405219 A	31-01-1995
		NO	960067 A	05-01-1996
		NZ	268694 A	26-05-1997
		PL	312441 A	29-04-1996
		SG	52365 A	28-09-1998
		SK	2196 A	09-04-1997
		US	5690960 A	25-11-1997
		ZA	9404934 A	20-02-1995
EP 0244380	A 04-11-1987	GB	2189699 A	04-11-1987
		AT	139692 T	15-07-1996
		AU	603568 B	22-11-1990
		AU	7192287 A	05-11-1987
		CA	1302891 A	09-06-1992
		CN	1025151 B	29-06-1994
		CS	8703073 A	13-06-1989
		DD	260222 B	09-07-1998
		DE	3751851 D	01-08-1996
		DE	3751851 T	31-10-1996
		DE	3783386 A	18-02-1993
		DK	215987 A	31-10-1987
		EG	18517 A	30-04-1993
		EP	0502556 A	09-09-1992
		EP	0565210 A	13-10-1993
		ES	2010648 T	16-07-1994
		ES	2089277 T	01-10-1996
		FI	871914 A, B,	31-10-1987
		GR	89300156 T	12-03-1990
		GR	3007448 T	30-07-1993
		GR	3020501 T	31-10-1996
		HK	55497 A	09-05-1997
		HK	104095 A	07-07-1995
		HR	920855 A	30-06-1995
		IE	61837 B	30-11-1994
		JP	1946242 C	10-07-1995
		JP	6067837 B	31-08-1994
		JP	62258316 A	10-11-1987
		KR	9504886 B	15-05-1995
		LT	2260 R	15-12-1993
		LV	5393 A	10-03-1994
		LV	5753 A	20-12-1996
		NO	174952 B	02-05-1994
		PT	84786 B	29-12-1989
		SI	8710680 A	31-12-1996
		SU	1709894 A	30-01-1992
		US	4853230 A	01-08-1989

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat.	Ies Aktenzeichen
PCT/EP 98/07645	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5232706	A 03-08-1993	KEINE	

PTO 03-2827

International Patent

Document No. WO 99/27917

**MEDICAMENT PREPARATIONS IN THE FORM OF A TABLET OR PELLET FOR  
ACID-LABILE ACTIVE SUBSTANCES**

[Arzneimittelzubereitung in Tabletten- oder Pelletform fuer  
Saeurelabile Wirkstoffe]

Rango Diedrich et al

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Washington, D.C.

April 2003

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

Country : International  
Document No. : WO 99/27917  
Document Type : Published patent application  
Language : German  
Inventor : Rango Diedrich and Hartmut Ney  
Applicant : BYK Gulden Lomberg Chemische  
Fabrik GmbH, Konstanz, Federal  
Republic of Germany  
IPC : A61K 9/32, 9/36  
Application Date : November 26, 1998  
Publication Date : June 10, 1999  
Foreign Language Title : Arzneimittelzubereitung in  
Tabletten- oder Pelletform fuer  
Saeurelabile Wirkstoffe  
English Title : **MEDICAMENT PREPARATIONS IN THE  
FORM OF A TABLET OR PELLET FOR  
ACID-LABILE ACTIVE SUBSTANCES**

**Medicament Preparations in the Form of a Tablet or Pellet for  
Acid-labile Active Substances**

Field of the Invention

The invention concerns a peroral medicament preparation in pellet or tablet form for acid-labile pyridine-2-yl-methyl sulfinyl-1H-benzimidazoles as well as a process for the production of these peroral medicament preparations.

State of the Art

Pyridine-2-yl-methyl sulfinyl-1H-benzimidazoles known, for example, from EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726, and EP-A-0268956, have an inhibiting effect to a considerable extent, because of their H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, in the therapy of illnesses, which are caused by an increased stomach acid secretion. Examples of the active substances of this group available in the market are 5-methoxy-2-[ (4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl-sulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: omeprazole), 5-difluormethoxy-2-[ (3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl-sulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: pantoprazole), 2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methyl sulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazole),

---

<sup>1</sup> Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

and 2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridine-2-yl]methyl sulfinyl)-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazole).

Because of its strong tendency to degradation in the neutral and in particular in the acid environment, wherein also strongly dyed degradation products are generated, it is required for oral preparations, on the one hand, to maintain the active substances within an alkaline environment and, on the other hand, to protect the same from the effects of acids. It is generally known to coat tablets or pellets that contain an acid-labile active substance with a stomach acid resistant coating, which dissolves rapidly in the alkaline medium of the intestine after passing the stomach. It has been shown to be particularly practical in the strongly acid-labile pyridine-2-ylmethyl sulfinyl-1H-benzimidazole to process these in the tablet core or in pellets in the form of their alkaline salts, for example, as sodium or magnesium salts, and/or together with alkaline substances.

Since the substances taken into consideration for the stomach acid resistant coatings are those with free carboxyl groups, the problem is created that the stomach acid resistant coating due to the alkaline medium in the interior starts to dissolve from inside out or even dissolves completely and the free carboxyl groups promote the degradation of the active substances. It is

therefore required to provide an isolating intermediate layer (subcoating) between the stomach acid resistant coating and the alkaline tablet core or pellet.

In EP-A-0244380 it is proposed to coat the cores, which contain the active substance together with alkaline compounds or as alkaline salt, with at least one layer, which is soluble in water or degrades rapidly in water, of non-acid inert

/2

pharmaceutically tolerated substances, before the stomach acid resistant coating is applied. The intermediate layer or intermediate layers act as pH-buffering zones, in which the hydrogen ions diffusing inwardly from outside can react with the hydroxyl ions diffusing out of the alkaline core. To increase the buffering capacity of the intermediate layer, it is proposed to incorporate buffering substances into the intermediate layer(s). In the practice, it is possible in accordance with these methods, to obtain somewhat stable preparations. However, relatively thick intermediate layers are needed to prevent the unsightly discolorations that occur already with a small degradation. A considerable effort is also required in the production to prevent moisture traces.

In the EP-A-0519365 is proposed a formulation for the active substance pantoprazole according to the principle of the

alkaline core coated with a water-soluble intermediate layer and a stomach acid resistant layer, in which an improved stability is achieved for the alkaline core by using polyvinyl pyrrolidone and/or hydroxy propyl methyl cellulose as binding agent.

From EP-A-0342522 is known a formulation for acid-sensitive benzimidazoles, in which between the alkaline core and the stomach acid resistant coating is located an intermediate layer, which is composed by a film-forming material that has only a low water solubility, such as ethyl cellulose or polyvinyl acetate, and a less water-soluble fine-grain inorganic or organic material suspended therein, such as, for example, magnesium oxide, silicon oxide, or sucrose fatty acid esters.

From JP-A-59020219 is known a stomach acid resistant preparation for acid-labile active substances, which provides under the stomach acid resistant coating an intermediate coating of a film-forming material, such as hydroxy propyl methyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, and hydroxy propyl methyl cellulose phthalate with a content of high fatty acids.

In DE-A-3233764 is proposed an intermediate layer for stomach acid resistant preparations, which is formed by a water-soluble cellulose ether and a water-soluble single-based or multibased organic acid, such as, for example, citric acid, tartaric acid, and the like.

In the United States patent 4,017,647 is described the production of stomach acid resistant coatings according to the following process: the solid medicament form is first coated with an aqueous solution of a film-forming polymer substance with carboxyl groups, which are neutralized by the formation of salt. The finished coated solid medicament form is then brought into contact with a strong inorganic acid, whereupon in the outer layer of the coating are formed free carboxyl groups, which ensure for the desired stomach acid resistance.

/3

The object of the invention is to make available a peroral medicament preparation in pellet or tablet form for acid-labile pyridine-2-yl-methyl sulfonyl-1H-benzimidazoles, which is characterized by a high resistance against degradation caused by moisture and other influences and a discoloration of the active substance. Another object is seen in making do with as few additives as possible and at the same time shortening the processing times.

It was surprisingly discovered that these objects can be attained by the single use of a film former in partially neutralized form, which can be used for stomach resistant coatings.

Description of the Invention

The object of the invention is therefore a peroral medicament preparation in pellet or tablet form for acid-labile pyridine-2-yl-methyl sulfinyl-1H-benzimidazole, consisting of an alkaline pellet or tablet core, containing the active substance in the form of its alkaline salt and/or while adding alkaline substances, and a coating of one or several film former(s), which can be used for stomach acid resistant coatings, wherein the medicament preparation is characterized by a coating of neutralized film formers, which is in direct contact with the core.

Other objects result from the dependent claims.

A particularly preferred object are the peroral medicament preparations according to the invention, which contain omeprazole, pantoprazole, and/or their salts as acid-labile pyridine-2-yl-methyl sulfinyl-1H-benzimidazole.

The peroral medicament preparations according to the invention are characterized with respect to the state of the art by a surprisingly high stability. It is particularly advantageous that the work for the production of the stomach acid resistant coating can be carried out with only one single coating material. Since the stomach acid resistant film material can be applied in the neutralized as well as also in the original form

as aqueous solution or aqueous dispersion, the addition of organic solvents becomes unnecessary.

For an alkaline reaction of the pellet or tablet core, an inorganic base is admixed to the same (insofar as the desired increase of the pH value has not already been achieved with the use of the active substance salt). Here are particularly mentioned the pharmacologically tolerated alkalis, earth alkalis, or earth metal salts of weak acids as well as the pharmacologically tolerated hydroxides and oxides of earth alkalis or earth metals. As exemplary highlighted base is mentioned sodium carbonate. As alkaline active substance salts are mentioned, for example, lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium, titanium, ammonium, or guanidinium salts. Particularly mentionable are the pantoprazole-sodium salt and the omeprazole-magnesium salt.

/4

Aside from filler and binding agents are used also other additives, in particular lubricants and separating agents as well as tablet bursting agents, for the tablet core production.

As binding agent is taken into consideration in particular polyvinyl pyrrolidone in different degrees of polymerization.

As lubricant and separating agents can be mentioned, for example, higher fatty acids and their alkali and earth alkali

salts, such as, for example, calcium stearate. As tablet bursting agent can be considered in particular chemically indifferent means. As preferred tablet bursting agent can be mentioned (cross)linked polyvinyl pyrrolidone, crosslinked sodium carboxymethyl celluloses, and sodium-starch glycolate. With respect to the preferred fillers, binding agents, and if required other additives, it is referred to the explanations in the European patent 589981.

With respect to the stomach resistant coating materials that can be utilized as film polymers to be applied on the pellet or tablet core can be mentioned, for example, methacrylic acid/methacrylic acid methylester copolymerizate or methacrylic acid/methacrylic acid methyl ester copolymerizate (Eudragit® L) or cellulose derivatives such as carboxy methyl ethyl cellulose (CMEC, Duodcel), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), hydroxy propyl methyl cellulose phthalate (HP50, HP55), hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), or polyvinyl acetate phthalate, to which if desired can be added softeners (such as perhaps propylene glycol) and/or other additives and auxiliary substances (for example, pigments).

Which stomach acid resistant coating means can be used in principle is known to the expert due to his expert knowledge.

It is referred to, for example, to the explanations in the European patents 244380 and 589981. Aqueous solutions (for the neutralized portion) or dispersions of suitable stomach acid resistant polymers, such as, for example, a methacrylic acid/methacrylic acid methylester copolymerizate or methacrylic acid/methacrylic acid ethylester copolymerizate, if desired while adding suitable softeners (such as triethyl citrate) and/or further additives and auxiliary substances such as glycerol ester are used. As glycerol ester is added preferably glycerol monostearate, which reduces the water vapor permeability of the aqueous applied layer, without impairing the dissolution speed in the small intestine.

The application of the coating material takes place in the usual way with the conventional devices used for this purpose. The stomach acid resistant film material that is in direct contact with the tablet or pellet core is applied in neutralized form in accordance with the invention. For this purpose, the necessary quantity of film former, which is preferably available as an aqueous dispersion, is treated with a base, which is able to neutralize the free carboxyl groups of the film former. As suitable bases can be mentioned alkaline carbonates, such as, for example, potassium carbonate, or alkaline hydroxides, such

as, for example, sodium hydroxide, ammonium hydroxide, or amines, such as, for example, triethanolamine.

/5

The aqueous solution of stomach acid resistant polymer film former with the neutralized carboxyl groups (which can also be produced by dissolving the corresponding salts available in solid form) has usually a pH value of 4 to 8, but also higher pH values that can be caused by an excess of base are not disadvantageous since the tablet or pellet core reacts as a base anyway.

This solution is now sprayed on the pellet or table cores in the usual fashion in a device that is suitable for this purpose until a sufficient layer thickness is achieved. A dispersion of the stomach acid resistant polymer film former is also sprayed in the usual fashion until a sufficient layer thickness is achieved. However, also any desired other stomach acid resistant coating material can be processed.

In an embodiment of the invention, the transition from neutralized to untreated stomach acid resistant film material is continuous. For this purpose, the film forming material made available in the container of the dragees-forming device, which is conveyed by means of a pump into the dragee-forming boiler and there sprayed, is continuously modified in its composition

from "neutralized" to "non-neutralized." This can occur by a continuous addition of non-neutralized film material to the neutralized film material available in the container. For this purpose, the addition of non-neutralized film materials is delayed for as long as it takes the pellet or table cores to be safely coated with a continuous layer of neutralized film material. On the other hand, at the end of the addition of non-neutralized film material, it should be ensured that no or only a very small amount of neutralized film material is available in the container. The optimal addition of the respectively desired film material is technically solved better by making available the two film materials in two different containers connected by means of a T-piece to a pump, and spraying the initially exclusively neutralized and at the end additionally non-neutralized film material.

/6

### Examples

The following formulation examples explain the invention in more detail without limiting its scope.

#### **Example 1**

##### **Tablets:**

###### I. Production of Non-coated Core:

- |  |         |
|--|---------|
| (a) pantoprazole-Na x 1.5 H <sub>2</sub> O | 45.1 mg |
|--|---------|

(b) Sodium carbonate	10.0 mg
(c) Mannitol	42.7 mg
(d) Polyvidon, insoluble	50.0 mg
(e) Polyvidon K90	4.0 mg
(f) Calcium stearate	3.2 mg
	-----
	155.0 mg

(a) is mixed with one part of (b), (c), and (d). The rest of (b) and (c) is added into the clear aqueous solution of (e) and adjusted with (b) to a pH value of > 10. With this solution it is granulated in the fluidized layer. To the dried granulate is added the rest of (d) as well as (f) and the granulate is compressed in a suitable tablet-forming machine.

#### II. Layer with Neutralized Stomach Acid Resistant Film Material:

(g) Eudragit® L 30 D	9.84 mg
(h) Triethyl citrate	0.29 mg
(i) Sodium carbonate	0.78 mg
	-----
	10.91 mg
Total weight per coated core	165.91 mg

(i) is dissolved in water, then (g) after it is dissolved and (h) are added.

The tablet cores obtained under I are coated in a suitable device with the solution obtained above in the calculated layer thickness.

III. Stomach Acid Resistant Coating:

(k) Eudragit® L 30 D	13.64 mg
(l) Triethyl citrate	1.36 mg
-----	
	15.00 mg

/7

Total weight

Per stomach acid resistant film tablet 180.91 mg

(k) is diluted with 22 mg water and (l) is added. The dispersion is sifted before processing.

On the coated cores obtained under II is sprayed III by means of suitable devices.

**Example 2**

**Tablets:**

I. Production of Non-coated Core:

(a) Lansoprazole	30.0 mg
(b) Sodium carbonate	7.5 mg
(c) Mannitol	32.0 mg
(d) Polyvidon, insoluble	37.5 mg
(e) Polyvidon K90	3.0 mg

(f) Calcium stearate 2.4 mg

-----  
112.4 mg

The production of the core takes place similarly as in Example 1, Part I.

II. Layer with Neutralized Stomach Acid Resistant Film Material:

(g) Eudragit® L 30 D 9.84 mg

(h) Triethyl citrate 0.29 mg

(i) Sodium carbonate 0.78 mg

-----  
10.91 mg

Total weight per coated core 123.31 mg

(i) is dissolved in 22 mg water, then (g) after it is dissolved and (h) are added.

The tablet cores obtained under I are coated in a suitable device with the solution obtained above in the calculated layer thickness.

III. Stomach Acid Resistant Coating:

(k) Eudragit® L 30 D 13.64 mg

(l) Triethyl citrate 1.36 mg

-----  
15.00 mg

/8

Total weight

Per stomach acid resistant film tablet 138.31 mg

(k) is diluted with water and (l) is added. The dispersion is sifted before processing.

On the coated cores obtained under II is sprayed III by means of suitable devices.

**Example 3**

**Tablets:**

I. Production of Non-coated Core:

(a) omeprazole-Na	42.6 mg
(b) Sodium carbonate	10.0 mg
(c) Mannitol	42.7 mg
(d) Polyvidon, insoluble	50.0 mg
(e) Polyvidon K90	4.0 mg
(f) Calcium stearate	3.2 mg
-----	
	152.50 mg

The production of the core takes place similarly as in Example 1, Part I.

II. Layer with Neutralized Stomach Acid Resistant Film Material:

(g) Eudragit® L 30 D	9.84 mg
(h) Triethyl citrate	0.29 mg
(i) Sodium carbonate	0.78 mg

-----  
10.91 mg  
Total weight per coated core 163.41 mg

(i) is dissolved in 22 mg water, then (g) after it is dissolved and (h) are added.

The tablet cores obtained under I are coated in a suitable device with the solution obtained above in the calculated layer thickness.

III. Stomach Acid Resistant Coating:

(k) Eudragit® L 30 D 13.64 mg  
(l) Triethyl citrate 1.36 mg

-----  
15.00 mg

/9

Total weight

Per stomach acid resistant film tablet 178.41 mg

(k) is diluted with water and (l) is added. The dispersion is sifted before processing.

On the previously isolated cores obtained under II is sprayed III by means of suitable devices.

**Example 4**

**Tablets:**

I. Production of Non-coated Core:

The production of the core takes place similarly as in Example 3, Part I.

II. Layer with Neutralized Stomach Acid Resistant Film Material:

(g) Eudragit® L 30 D	9.15 mg
(h) Triethyl citrate	0.91 mg
(i) Sodium carbonate	0.73 mg
-----	
	10.79 mg

III. Dispersion of the Stomach Acid Resistant Film Material:

(k) Eudragit® L 30 D	13.64 mg
(l) Triethyl citrate	1.36 mg
-----	
	15.00 mg

The components for the solution II are dissolved in water (20.5 mg) and filled into a container A. The components for the dispersion III are dispersed in water (30 mg) and filled into a container B. The containers A and B are connected to each other by means of a T-piece to the hose pump, which supplies pressurized air to the spray nozzle of the dragee-forming boiler. The feed lines of the containers A and B to the T-piece are provided with respective shutoff valve.

The coating of the tablets in the dragee-forming boiler by means of spraying is undertaken in such a way that at first only

liquid is fed from the container A of the hose pump. Liquid is then fed in increasing quantities from the container B. For the last 40% of layer thickness is fed liquid exclusively from container B.

The coating is carried out until a weight increase of approx. 25 mg/tbl. has been reached.

/10

### **Example 5**

#### **Pellets:**

##### I. Starter Pellets

- |   |         |
|---|---------|
| (a) Saccharose pellets (0.7-0.85 mm)  | 950.0 g |
| (b) Hydroxy propyl methyl cellulose 2910 (USP)  | 50.0 g  |
| (a) is sprayed with the aqueous solution of (b) in the fluidized layer (Wurster process). |         |

##### II. Active Pellets

- |   |         |
|---|---------|
| (c) Lansoprazole  | 403.0 g |
| (d) Hydroxy propyl methyl cellulose 2910 (USP)  | 40.3 g  |
| (c) and (d) are dissolved one after the other in 30% isopropanol and are sprayed on 900 g of the pellets I obtained under I in the fluidized layer (Wurster process). |         |

##### III. Pellets Coated with Neutralized Stomach Acid Resistant Film

#### Material

The coating takes place similarly as in the procedure described for the tablets in the boiler or in the fluidized layer.

#### IV. Stomach Acid Resistant Coated Pellets

The coating takes place similarly as in the procedure described for the tablets in the boiler or in the fluidized layer.

The pellets are then filled into capsules of suitable size (for example, 1).

/11

#### Patent Claims

1. A peroral medicament preparation in pellet or table form for acid-labile pyridin-2-yl-methyl sulfinyl-1H-benzimidazoles, consisting of an alkaline pellet or tablet core, containing the active substance in the form of its alkaline salt and/or while adding alkaline substances, and a coating of one or several film former(s) that can be used for stomach acid resistant coatings, wherein the coating, which is in direct contact with the pellet or tablet core, consists of a neutralized film former.
2. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein methacrylic acid/methacrylic acid methylester copolymerizes, methacrylic acid/methacrylic acid methylester copolymerizes, cellulose derivatives, and/or polyvinyl acetate phthalate are used as film former.

3. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein carboxy methyl ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxy propyl methyl cellulose phthalate and/or hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate are used as cellulose derivatives.
4. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein the neutralized film former is produced by converting the film former with one or several bases, which are selected from the group consisting of alkaline carbonates, alkaline hydroxides, ammonium hydroxide, and amines.
5. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein omeprazole, Lansoprazole, pantoprazole, or Rabeprazole, if desired in the form of lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium, titanium, ammonium, or guanidinium salts is contained as pyridine-2-yl-methyl sulfinyl-1H-benzimidazol.
6. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein methacrylic acid/methacrylic acid methylester copolymerizate is used as stomach acid resistant film former.
7. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein the stomach acid resistant layer, which is soluble in the small intestine, contains in addition a glycerol ester.
8. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein glycerol monostearate is used as glycerol ester.

9. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein another water-soluble layer is applied on the stomach acid resistant layer.
10. The peroral medicament preparation of claim 9, wherein the further water-soluble layer contains hydroxy propyl methyl cellulose as film former.
11. The peroral medicament preparation of claim 1, wherein between the neutralized film former applied directly on the core and the non-neutralized external film former there is a flowing transition with respect to the degree of neutralization.
12. A process for producing a peroral medicament preparation in pellet or tablet form for acid-labile pyridin-2-yl-methyl sulfinyl-1H-benzimidazoles in the form of their alkaline salts and/or while adding alkaline substances, wherein a coating of neutralized stomach acid resistant film former is applied directly on the pellet or tablet core and additionally a coating of non-neutralized stomach acid resistant film former is applied thereon.
13. The process of claim 12, wherein the film former is applied from an aqueous solution or dispersion.